

Japanese Journal of Clinical Medicine

# 日本臨牀

2002

第60巻 第1号  
創刊第797号

3

## 特集 モノクローナル抗体療法

—基礎研究の進歩と臨床研究の動向—

★カラー図説：モノクローナル抗体の分子作用機作

序：モノクローナル抗体療法

基礎研究の進歩

キメラ抗体，ヒト化抗体の原理および作成法

モノクローナル抗体医薬品創製における抗原親和性

モノクローナル抗体による癌細胞のアポトーシス誘導

臨床応用の動向

モノクローナル抗体の臨床研究概論

モノクローナル抗体製剤

ハーセプチン

Rituximab

抗2型志賀様毒素ヒト型化モノクローナル抗体

Infliximab

Palivizumab

Abciximab

疾病別臨床研究：最近の動向

脳・神経

脳腫瘍(神経膠腫)

血液

悪性リンパ腫

白血病

出血性疾患・血栓症

消化器

潰瘍性大腸炎とCrohn病

大腸癌に対するモノクローナル抗体を用いた診断と治療の現況

腸管出血性大腸菌感染症

骨・関節

慢性関節リウマチ

眼

ぶどう膜炎

乳房

乳癌

感染症

HIV-1感染症

小児の細菌感染症

ウイルス感染症

アレルギー

臓器移植後の拒絶反応

特論：効果的なHerceptin治療のための遺伝子診断

綜説シリーズ—現代医学の焦点(240)

肺の線維化の多様性と病態

株式会社 日本臨牀社

筑波



310026529

疾病別臨床研究：最近の動向—モノクローナル抗体療法の位置づけ—

## 潰瘍性大腸炎と Crohn 病の モノクローナル抗体療法

朝倉 均

Treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease with monoclonal antibody

Hitoshi Asakura

Third Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

### Abstract

Ulcerative colitis and Crohn's disease are nonspecific inflammatory diseases of unknown etiology. Recent immunological studies have shown that proinflammatory cytokines and adhesion molecules play an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. Therefore, monoclonal antibodies to proinflammatory cytokines and adhesion molecules are used to suppress the mucosal inflammatory response in experimental colitis and ulcerative colitis and Crohn's disease. Anti-TNF  $\alpha$  antibody and anti- $\alpha 4\beta 7$  integrin antibody are well-tolerated and effective for treatment of patients with Crohn's disease. This review described clinical features and immunopathophysiology of ulcerative colitis and Crohn's disease, proinflammatory cytokines and immunosuppressive cytokines and adhesion molecules involved in the pathogenesis of both disease, and treatment of both diseases with monoclonal antibodies.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, cytokine, adhesion molecule, antibody

### はじめに

炎症性腸疾患のうち潰瘍性大腸炎と Crohn 病は慢性に経過し、かつ 5-アミノサリチル酸、サラゾスルファピリジン、ステロイドホルモンなどの治療に抵抗する症例が存在する難治性炎症性消化器疾患である。両疾患の炎症は非特異性で、その原因はまだ解明されていないが、白血球除去療法や抗サイトカイン療法で症状が改善することより、その病態に免疫異常が関与していると考えられる<sup>1)</sup>。しかし、潰瘍性大腸炎も Crohn 病も同じ非特異性慢性炎症性疾患ではあるものの、その免疫面や病態に關与するサイ

トカインは同じ面とやや異なる面とがあり、Crohn 病に関しては Th1(helper T cell の 1 型)系の免疫異常が強くみられることに関しては研究者の見解は一致しているが、潰瘍性大腸炎の炎症が Th2 系であることに関しては、一定の見解は得られていない。

本稿では、両疾患の病気の違いと免疫面の違いを述べ、これに対していかなるモノクローナル抗体を使用することにより炎症を治めることができるかについて、解説する。

## I. どういう病気か

### 1. Crohn 病

本症は我が国でも 10-20 歳代に多くみられ、線維化と潰瘍を伴う肉芽腫性炎症性病変からなる疾患である。消化管のどこにでも病変はできるが、好発部位は回盲部である。その他、肛門部病変、胃・十二指腸病変(びらん、潰瘍、竹の節所見)がみられる。また、会陰部や腹壁と腸管との間に瘻孔を形成する。

本症の病理所見は、病変は区域性かつ非連続性に多発性にみられ、この炎症は消化管壁全層性に、ときには腸間膜や所属リンパ節にもみられる。初期病変は非乾酪化肉芽腫を伴うアフタ病変で、病変の中心にマクロファージ系の類上皮細胞が集簇し、その周りを主に CD4 陽性リンパ球が取り囲んでいる<sup>2)</sup>。本症患者に抗 CD4 抗体を投与することにより、また患者がエイズに感染すると臨床症状が収まることより、活性化 CD4 陽性リンパ球が本症病態に関与していると考えられている。更には、この肉芽腫は小血管-リンパ管の内外にみられ、肉芽腫性脈管炎やリンパ球性脈管炎を形成し、脈管炎による梗塞性病変が、びらんや縦走潰瘍を作るのではないかと考えられている。

### 2. 潰瘍性大腸炎

Crohn 病と対比される潰瘍性大腸炎の炎症は、主として大腸の粘膜層、高々粘膜下層にとどまり、活動期になるとびらんや潰瘍を形成する慢性炎症性疾患である。本症活動期の粘膜所見は、リンパ球と形質細胞の浸潤がびまん性にみられ、更に好中球、(好酸球)、マクロファージなどが著明に浸潤し、acute on chronic の炎症像を呈するところが Crohn 病と異なる。臨床経過は多くが再燃と緩解を繰り返す。

## II. 病態に関与するサイトカイン

炎症性腸疾患におけるサイトカインの動態が明らかにされると、炎症を増悪させる促炎症性サイトカインと炎症を抑制する抑制性サイトカインとがあり、治療には促炎症性サイトカインの抗体を用いてその働きを抑えるか、炎症抑制

サイトカインを投与することで炎症を治める方法がある。

### 1. 促炎症性サイトカイン

正常健常者の腸粘膜上皮細胞間のリンパ球 IEL は、サイトカインとしては細胞傷害的な IFN $\gamma$  および IL-10 や TNF $\beta$  などの免疫抑制的なものを産生し、総じて生体防衛的に働いている<sup>3)</sup>。一方、粘膜上皮細胞も IL-7, TNF $\alpha$ , IL-15, IL-18, 補体などを産生し、一種の免疫担当細胞的な役割を果たしている。

潰瘍性大腸炎や Crohn 病では、粘膜に浸潤しているリンパ球は、活性化マーカーである transferrin receptor (CD71), interleukin (IL)-2 receptor (CD25), HLA-DR 抗原陽性で、活性化され、かつ多くが CD45RO 陽性のメモリー T リンパ球である<sup>4)</sup>。

IBD 患者の大腸粘膜を生検して、器官培養やホモジネートして濾液中のサイトカインを蛋白レベルで測定すると、IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, TNF $\alpha$ , GM-CSF などの促炎症性サイトカインは活動期に増加し、非活動期には IL-15 を除いて正常化するし、mRNA レベルでも発現は亢進する<sup>5-7)</sup>。

また、サイトカインに対する抗体を使用して酵素抗体法で産生細胞を同定すると、大腸粘膜内には IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF $\alpha$  陽性細胞は増加している。また、IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 陽性細胞はマクロファージに、更に IL-6 陽性細胞は T や B リンパ球に、IL-8 陽性細胞は好中球や血管内皮細胞にも同定される。IL-15, IL-18, 症例によっては IL-8 などのサイトカインは、マクロファージ様細胞のみならず、粘膜上皮細胞も陽性になる<sup>8)</sup>。潰瘍性大腸炎では、浸潤する好中球に含有されている myeloperoxidase などから、luminol-dependent chemiluminescence で調べるとラジカルが産生され、これが粘膜障害の一因になると考えられている<sup>9)</sup>。

したがって、これらのサイトカインの産生を抑制しても、これらのサイトカインの働きを抗体で中和しても、また産生する細胞を体から取り除いても(白血球除去療法)、更にはこれらの

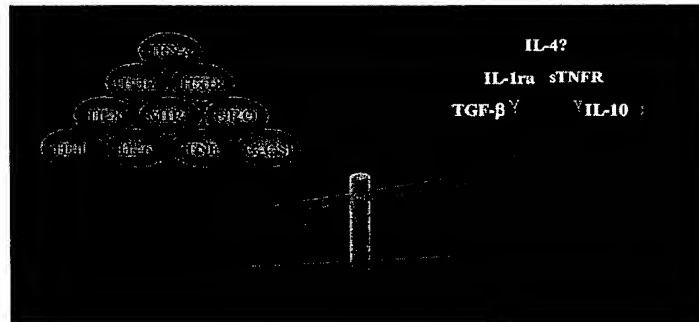


図1 サイトカイン天秤説

細胞が粘膜局所にホーミングするのを抑制しても理論上炎症は軽減される。更に、IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ は、血管内皮細胞や免疫担当細胞に対して接着分子ICAM-1やELAM-1(E-selectin)を発現させる。

## 2. 炎症抑制性サイトカイン

炎症の場合には、促炎症性サイトカインと炎症抑制性サイトカインのバランスの破綻が重視されている(図1)。IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)はIL-1の働きをブロックするが、本症の活動期にはIL-1ra/IL-1 $\beta$ 比は低下していて、症状が収まってくるとこの比は高くなっていく。しかも、この比が低下している活動期の生検粘膜にIL-10を添加すると、この比は上昇してくることより、IL-10はマクロファージに働いてIL-1の産生を抑制すると考えられる<sup>10)</sup>。しかし、Crohn病患者にIL-10を静脈投与したところ、CDAIや血清CRP値などの炎症は治ったが、血小板減少やヘモグロビン値などの骨髓抑制が著明であることがわかり、日本では開発が断念された。また、可溶性TNF $\alpha$ レセプターはTNF $\alpha$ の働きを抑制するが、活動期粘膜中のTNF $\alpha$ に対する可溶性TNF $\alpha$ レセプター比の上昇はみられない。

## III. 炎症の場合における接着分子

正常粘膜では、腸粘膜内のリンパ球は抗原刺激を受けると、腸リンパ管を経て所属リンパ節に入り、胸管を経ていったん末梢循環血中に入り、再び腸粘膜へホーミングしてくるが、腸

粘膜内の細静脈内皮細胞上に60kDaの糖蛋白MAdCAM-1が発現しており、ここに $\alpha 4 \beta 7$  integrin陽性のリンパ球が接着する<sup>11)</sup>。これは、リンパ球上のintegrin  $\alpha 4 \beta 7$ はMAdCAM-1のレセプターであるからである。この接着分子は正常粘膜にも、促炎症性サイトカインで刺激された血管内皮細胞上にも発現する。したがって、この接着分子は生理的ホーミングのみならず、炎症時にも作用している。

健常対照者の大腸粘膜中の単核貪食細胞はLFA-1(CD11a)やICAM-1(CD54)をほとんど発現していないが、炎症性腸疾患ではCD11bやCD11cの発現亢進はなく、CD11aの発現がやや亢進している。また、ICAM-1の発現は組織学的活動度に相関して潰瘍性大腸炎で著明にみられるが、血管内皮細胞上のICAM-1の発現は病気の活動度とは必ずしも相関しないようである<sup>12,13)</sup>。更に、ICAM-1の発現はCrohn病では中程度に増加している。一方、E-selectinの発現は健常粘膜にはなく、炎症性腸疾患では著明に増加している。この血管内皮細胞上のE-selectinの発現は臨床活動度、内視鏡の重症度、組織学的スコアおよび腸上皮細胞上のHLA-DR発現とよく相関している<sup>14)</sup>。これらの血管内皮細胞上のICAM-1やE-selectinの発現は治療によって減少する。しかし、VCAM-1の発現はリンパ濾胞にのみみられ、炎症時にも変化しないようである。

また、炎症性腸疾患患者の腸粘膜組織を器官培養して、その培養濾液を人臍帯細胞に添加し

て培養濾液中の接着分子を測定すると、健常対照者に比べると Crohn 病では E-selectin の発現は 5.5 倍、ICAM-1 の発現は 2.4 倍、一方潰瘍性大腸炎では E-selectin の発現は 2 倍、ICAM-1 の発現は 1.5 倍になるという成績が報告されている<sup>15)</sup>。本症の腸粘膜内で産生が増加しているサイトカインの IL-1, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  が、血管内皮細胞に対して接着分子 ICAM-1 や ELAM-1 (E-selectin) の発現を高めるためである。

Crohn 病には肉芽腫がみられるが、この形成に接着分子が関与しているらしい。Mishra らは、polyacrylamide のビーズと Crohn 病患者の末梢血の単核球 (主にリンパ球と単球) を一緒に培養すると、健常対照者の単核球はわずかしがこのビーズにまつわりつかないが、Crohn 病患者の単核球は著明にこのビーズに集まってくることを見いだした<sup>16)</sup>。このビーズのすぐ周りにはマクロファージ様の単球が、更にその周りには CD4<sup>+</sup>リンパ球が集簇し、CD8<sup>+</sup>Tリンパ球や B リンパ球はわずかしが集まってこなかった。更に、この単核球やリンパ球のビーズに集簇する現象は、接着分子 LFA-1 (CD11a/CD18) の  $\beta$  chain, CD11b/CD18, LFA-2 (CD2), LFA-3 (CD58), MAC-1 (CD11b) の抗体を添加すると抑制され、LFA-1 (CD11a) の  $\alpha$  chain や ICAM-1 (CD54) の抗体添加では抑制されなかった。

以上のことから、何らかの抗原をマクロファージ・単核球系が貪食して、接着分子を介してその周りに CD4<sup>+</sup>リンパ球が集簇して、肉芽腫が形成されると思われる。

#### IV. 実験腸炎と抗体療法

##### 1. 実験大腸炎と抗サイトカイン抗体

マウスやラットにおいて様々な方法で実験大腸炎が作られている。最近では遺伝子工学的手法を用いて、目的の遺伝子をトランスジェニックに、あるいはノックアウトに操作して腸炎が作られている。病理学的には人の潰瘍性大腸炎や Crohn 病とはやや異なるが、サイトカインの役割をみるには良いモデルである。ラットやマウスにデキストラン硫酸を経口投与すると、分子量の大きさで多少異なるが、投与 3-4 日で血

便を呈し、投与 7 日目には大腸炎は著明になる。粘膜内 TNF $\alpha$  は投与 3 日目でやや増加し、7 日目には著明に増加するとともに、好中球の浸潤と相関する myeloperoxidase 活性とルミノール依存性化学発光は大腸炎の炎症程度と相関して上昇した<sup>17)</sup>。このようなマウスに抗好中球抗体を投与すると、腸炎が軽減される。

この際産生される促炎症性サイトカインを抑制する治療実験が様々に行われている。TCR $\alpha$ -mutant マウスに発生する大腸炎に抗 IL-1 $\alpha$  や IL-1 $\beta$  抗体を、自然発生性大腸炎を起こす Cotton-top Tamarin に抗 TNF $\alpha$  抗体を、TNBS 惹起性大腸炎に抗 IL-12 抗体を投与すると、大腸炎は軽減する。このことより、これらのサイトカインは炎症の一端を担っていると考えられる<sup>18,19)</sup>。

しかし、これらのサイトカインの役割も炎症のステージで異なり、デキストラン硫酸による大腸炎では、急性期に IL-1 や TNF を抑制すると逆に炎症が悪化するが、慢性期では抗 TNF 抗体の投与は大腸炎の程度を軽減するという報告がある<sup>20)</sup>。また、IL-1, IL-6 および TNF $\alpha$  のプロモーターの核内転写因子である NF- $\kappa$ B の p65 アンチセンス・オリゴヌクレオチドを TNBS 惹起性大腸炎の大腸内に注腸すると、大腸炎の程度が軽減される<sup>21)</sup>。これは、このマウスの単球に由来する IL-1, IL-6 および TNF $\alpha$  の産生が、p65 アンチセンス・オリゴヌクレオチドを投与することで抑制されるためである。したがって、大腸炎では IL-1, TNF $\alpha$ , IL-12 および IFN $\gamma$  が炎症の重要なキーマンになっている。

##### 2. 実験腸炎と抗接着分子抗体

scid マウスに他のマウスの CD45 RB<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞を移注すると大腸炎が起きるが、これに  $\beta$ 7 integrin と MAdCAM-1 抗体を投与すると、腸の炎症を軽減することができる。また、自然発生性大腸炎を発症する Cotton-top Tamarin にヒト  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin に対する抗体を投与すると、炎症の活動度と便状は改善し、粘膜内の  $\beta$ 7<sup>+</sup>リンパ球と  $\alpha$ 4 $\beta$ 7<sup>+</sup>好中球やマクロファージの分布も減少する<sup>22)</sup>(表 1)。興味あることに、

表1 抗 $\alpha 4\beta 7$ 抗体(ACT-1)による Cotton-top Tamarin 大腸炎の  
粘膜中白血球の動態<sup>22)</sup>

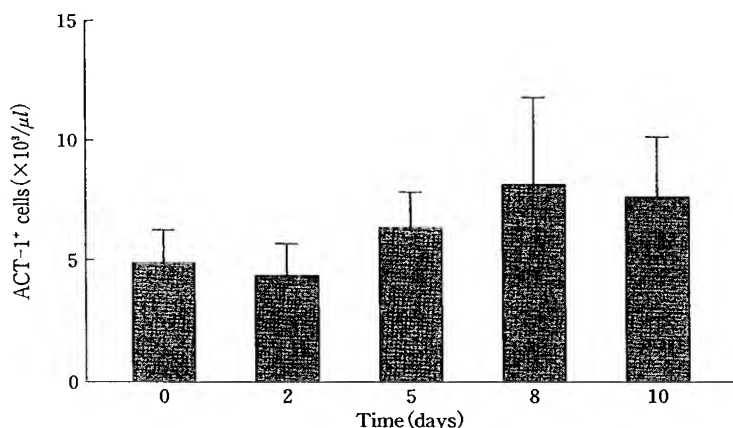
	ACT-1				
	PMNs	$\beta 7^+$ cells	T cells	B cells	M $\phi$
Day 5(%)	83.0 $\pm$ 11.3	69.9 $\pm$ 12.0	50.4 $\pm$ 5.9 <sup>c</sup>	53.1 $\pm$ 11.8 <sup>a</sup>	70.3 $\pm$ 6.4 <sup>d</sup>
Day 10(%)	57.5 $\pm$ 13.7 <sup>a</sup>	68.4 $\pm$ 7.1 <sup>a</sup>	75.9 $\pm$ 4.4 <sup>b</sup>	82.1 $\pm$ 17.6	58.5 $\pm$ 4.3 <sup>c</sup>
Day 20(%)	61.1 $\pm$ 11.4 <sup>b</sup>	59.8 $\pm$ 12.6 <sup>b</sup>	96.4 $\pm$ 10.4	61.3 $\pm$ 13.4 <sup>b</sup>	58.5 $\pm$ 5.0 <sup>b</sup>

	Irrelevant IgG				
	PMNs	$\beta 7^+$ cells	T cells	B cells	M $\phi$
Day 5(%)	75.7 $\pm$ 17.8	73.8 $\pm$ 10.0	104.0 $\pm$ 8.0	256.1 $\pm$ 67.7	141.8 $\pm$ 21.6
Day 10(%)	148.3 $\pm$ 49.3	118.8 $\pm$ 27.6	105.6 $\pm$ 9.6	357.0 $\pm$ 108.4	80.7 $\pm$ 9.8
Day 20(%)	339.6 $\pm$ 94.1	113.7 $\pm$ 28.1	72.4 $\pm$ 11.3 <sup>a</sup>	209.0 $\pm$ 51.0	174.5 $\pm$ 48.0

抗体投与で粘膜中の多核白血球,  $\beta 7^+$  cell は減少する。

<sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001, <sup>d</sup>p<0.02

図2 抗 $\alpha 4\beta 7$ 抗体(ACT-1)投与による Cotton-top Tamarin 大腸炎の  
末梢血中の $\alpha 4\beta 7^+$ リンパ球の推移<sup>22)</sup>

抗体投与後 $\alpha 4\beta 7^+$ リンパ球は大腸粘膜にホーミングできず, その数は増加する。

この動物の末梢血中の $\alpha 4\beta 7$ 陽性リンパ球数は増加する(図2)。Integrin  $\alpha 4\beta 7$ 陽性リンパ球は血管内皮上のVCAM-1やMAdCAM-1を介して粘膜内に移送されてくる。

## V. 臨床における抗体療法

Crohn病で一番注目されているサイトカインはTNF $\alpha$ である。分泌型TNF $\alpha$ の分子量は17 kDaで循環型は三量体trimerで分子量51 kDaである。主に、単球, マクロファージ, Tリン

パ球で産生される。細胞内で作られた先駆体は metalloproteinaseで切られて分泌される<sup>23)</sup>。TNF $\alpha$ の作用は様々で, 血管に働き selectinの発現を高めて炎症細胞を炎症の場にリクルートさせ, 浮腫, 血液凝固活性を亢進し, 血管内皮細胞や上皮細胞のIL-8産生を亢進し, 炎症を増幅する。また, 肉芽腫形成にも関与する。TNF $\alpha$ によるthrombin形成はIL-6の関与で一層強まる。IL-6は血小板の産生にも関与し, Crohn病の活動期には血小板が増加する。また,

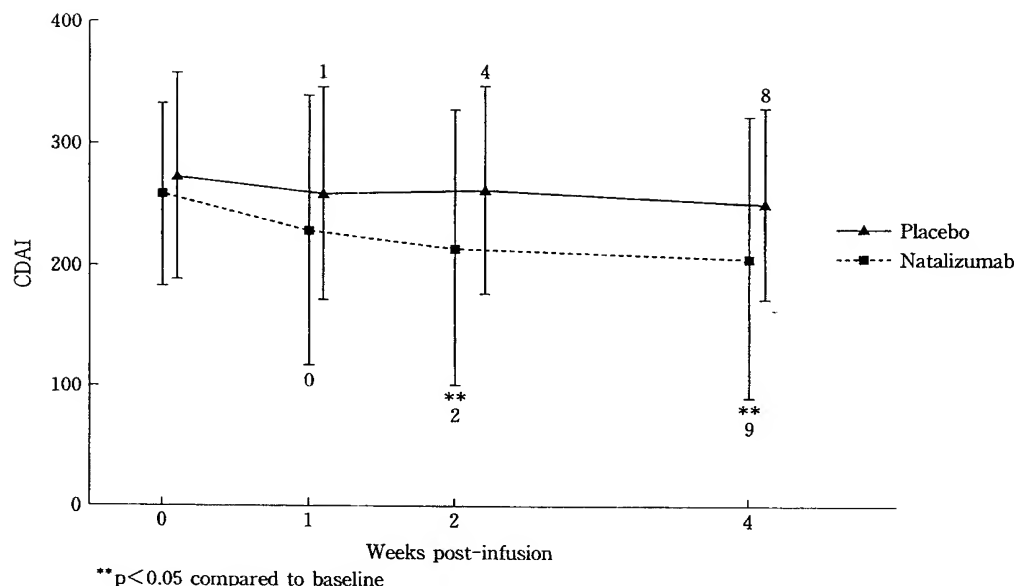


図3 抗 $\alpha 4$  integrin 抗体(natalizumab)投与後のCDAI推移<sup>25)</sup>

リコンビナントTNF $\alpha$ を健康人に静脈注射すると、血清中のphospholipase A2が上昇することより、TNF $\alpha$ は細胞膜に働きアラキドン酸などの炎症惹起物質を産生すると考えられている。

抗TNF $\alpha$ 抗体には、現在抗TNF $\alpha$ キメラモノクローナル抗体(Infliximab, cA2), CDP571抗体、およびリコンビナントヒトTNF $\alpha$  receptor(p75)-Fc結合蛋白がある<sup>24)</sup>。これらの抗体の血中濃度を測ると、体重当たり10mg/kgや20mg/kg投与では投与12週後でも抗体が検出できるが、5mg/kgでは検出できるのは8週までである。したがって、その後は再燃する可能性があるため、再投与が必要になる。また、本症ではIL-6陽性細胞は増加し、粘膜内や血液中のIL-6濃度も増加して、病気の活動度とも相関する。したがって、本邦においてCrohn病の治療に抗IL-6 receptor抗体が試みられている。また、欧米では抗IL-12抗体の治療が行われている。

一方、接着分子のモノクローナル抗体では、

軽度から中程度のCrohn病に $\alpha 4$  integrinのモノクローナル(natalizumab)を体重kg当たり3mg投与された成績が報告されている。2週後には抗体投与群でCDAIが前値より平均45ポイント、緩解になった症例は39%であるのに対して、プラセボではCDAIは平均11ポイント、緩解になった症例は8%にすぎなかった<sup>25)</sup>(図3)。興味あることに、末梢血中のBおよびTリンパ球数は増加した。しかし、抗TNF $\alpha$ 抗体に比べると、CDAI値の低下は十分ではない。

#### おわりに

潰瘍性大腸炎やCrohn病での腸管粘膜では、催炎症性サイトカインの産生が亢進し、血管内皮細胞上ではE-selectin, ICAM-1, MAdCAM-1が発現し、免疫担当細胞上の接着分子と結合して、粘膜内に遊走してくる。したがって、抗炎症性サイトカイン抗体や抗接着分子抗体が炎症性腸疾患の治療に使われ始めている。

## ■ 文 献

- 1) 朝倉 均, 多田正大: 炎症性腸疾患の臨床, 日本メディカルセンター, 2001.
- 2) Wakefield AJ, et al: Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 100: 1279-1287, 1991.
- 3) Lundqvist C, et al: Intraepithelial lymphocytes in human gut have lytic potential and a cytokine profile that suggest T helper 1 and cytotoxic functions. *J Immunol* 157: 1926-1934, 1996.
- 4) Sasakawa T, et al: Activated CD4 and CD8 cells in the colonic mucosa of ulcerative colitis patients: Their relationship to HLA-DR antigen expression on the colonic epithelium and serum soluble CD25 levels. *Digestion* 56: 516-522, 1995.
- 5) Fiocchi C: Cytokines in Inflammatory Bowel Disease, RG Landes, USA, 1996.
- 6) Sartor RB: Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 106: 533-539, 1994.
- 7) Funakoshi K, et al: Spectrum of cytokine gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion* 59: 73-78, 1998.
- 8) Arai F, et al: Mucosal expression of interleukin-6 and interleukin-8 messenger RNA in ulcerative colitis and in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 43: 2017-2079, 1998.
- 9) Anezaki K, et al: Correlations between interleukin-8, and myeloperoxidase or luminol-dependent chemiluminescence in inflamed mucosa of ulcerative colitis. *Intern Med* 37: 253-258, 1998.
- 10) Ishizuka K, et al: Influence of interleukin-10 on the interleukin-1 receptor antagonist/interleukin-1 $\beta$  ratio in the colonic mucosa of ulcerative colitis. *Digestion* 63(Suppl 1): 22-27, 2001.
- 11) Briskin M, et al: Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 151: 97-110, 1997.
- 12) Malizia G, et al: Expression of leukocyte adhesion molecules by mucosal mononuclear phagocytes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 100: 150-159, 1991.
- 13) Koizumi M, et al: Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 103: 840-847, 1992.
- 14) Cellier C, et al: In-situ endothelial cell adhesion molecule expression in ulcerative colitis. E-selectin in-situ expression correlates with clinical, endoscopic and histological activity and outcome. *European J Gastroenterol Hepatol* 9: 1197-1203, 1997.
- 15) Pooley N, et al: Up-regulation of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 differs between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 40: 219-225, 1995.
- 16) Mishra L, et al: In vitro cell aggregation and cell adhesion molecules in Crohn's disease. *Gastroenterology* 104: 772-779, 1993.
- 17) Takizawa H, et al: Activated immunocompetent cells in rat colitis mucosa induced by dextran sulfate sodium and not complete but partial suppression of colitis by FK506. *Digestion* 56: 259-264, 1995.
- 18) Watkins PE, et al: Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumor necrosis factor alpha. *Gut* 40: 628-633, 1997.
- 19) Neurath MF, et al: Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med* 182: 1281-1290, 1995.
- 20) Kojouharoff G, et al: Neutralization of tumour necrosis factor (TNF) but not of IL-1 reduced inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Clin Exp Immunol* 107: 353-358, 1997.
- 21) Neurath MF, et al: Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF- $\kappa$ B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 2: 998-1004, 1996.
- 22) Sandborn W, Hanauer SB: Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: A review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflammatory Bowel Diseases* 5: 119-133, 1999.



- 23) Hesterberg PE, et al: Rapid resolution of chronic colitis in the Cotton-top Tamarin with an anti-body to a gut-homing integrin  $\alpha 4 \beta 7$ . *Gastroenterology* 111: 1373-1380, 1996.
- 24) Asakura H, et al: Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (Infliximab) to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease in Japan: Evaluation by rapid turnover proteins, and radiologic and endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 763-769, 2001.
- 25) Gordon FA, et al: A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to  $\alpha 4$  integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 121: 268-274, 2001.